

PCT

世界知的所有権機関  
国際事務局

mk



## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<b>(51) 国際特許分類6</b> A61K 31/495, 9/08, 47/18 // C07D 401/04	<b>A1</b>	<b>(11) 国際公開番号</b>  <b>WO00/10570</b>  <b>(43) 国際公開日</b>  2000年3月2日(02.03.00)
<b>(21) 国際出願番号</b> PCT/JP99/04483 <b>(22) 国際出願日</b> 1999年8月20日(20.08.99) <b>(30) 優先権データ</b> 特願平10/235432 1998年8月21日(21.08.98) JP <b>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)</b> 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目5番8号 Osaka, (JP) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP) <b>(72) 発明者 ; および</b> <b>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)</b> 安枝真一(YASUEDA, Shinichi)[JP/JP] 〒655-0021 兵庫県神戸市垂水区馬場通1-5-502 Hyogo, (JP) 稲田勝弘(INADA, Katsuhiko)[JP/JP] 〒651-2242 兵庫県神戸市西区井吹台東町1丁目2番地の1 3-401号 Hyogo, (JP)		<b>(74) 代理人</b> 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) <b>(81) 指定国</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユー ラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書
<b>(54)Title: AQUEOUS LIQUID PREPARATIONS</b>  <b>(54)発明の名称</b> 水性液剤  <b>(57) Abstract</b> Aqueous liquid preparations containing gatifloxacin (chemical name: (±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-quinolinecarboxylic acid) or its salt and sodium edetate; and a method for enhancing the corneal permeability of gatifloxacin, a method for preventing crystallization of gatifloxacin and a method for preventing coloration of gatifloxacin each by blending gatifloxacin or its salt with sodium edetate.		

ガチフロキサシン（化学名：（±）－1－シクロプロピル－6－フルオロー  
1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－7－（3－メチル－1－ピペラジニル）－4  
－オキソ－3－キノリンカルボン酸）またはその塩とエデト酸ナトリウムを含有  
してなる水性液剤を提供する。また、ガチフロキサシンまたはその塩にエデト酸  
ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンの角膜透過性を亢進させる  
方法、ガチフロキサシンの結晶析出を防止する方法およびガチフロキサシンの着  
色を防止する方法も提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AL	アルバニア	EE	エストニア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AU	オーストラリア	FR	フランス	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LS	レソト	SK	スロヴァキア
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BE	ベルギー	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MA	モロッコ	TD	チャード
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MC	モナコ	TG	トーゴ
BJ	ベナン	GN	ギニア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MG	マダガスカル	TZ	タンザニア
BY	ベラルーシ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア	TM	トルクメニスタン
CA	カナダ	HR	クロアチア		共和国	TR	トルコ
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CI	コートジボアール	IL	イスラエル	MW	マラウイ	US	米国
CM	カメルーン	IN	インド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZA	南アフリカ共和国
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CZ	チェコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

## 明 細 書

## 水 性 液 剤

## 5 技術分野

本発明は、キノロンカルボン酸誘導体であるガチフロキサシン（化学名：  
（±）－１－シクロプロピル－６－フルオロ－１，４－ジヒドロ－８－メトキ  
シー７－（３－メチル－１－ピペラジニル）－４－オキソ－３－キノリンカルボ  
ン酸）を主成分とする水性液剤に関する。また、本発明は、ガチフロキサシンの  
10 角膜透過性を亢進させる方法、ガチフロキサシンの結晶析出を防止する方法およ  
びガチフロキサシンの着色を防止する方法にも関する。

## 従来の技術

ガチフロキサシンは、ニューキノロン系合成抗菌剤で、グラム陰性菌はもとよ  
15 りグラム陽性菌、嫌気性菌、マイコプラズマに対しても強力な抗菌力を示すこと  
が認められている薬剤であり、結膜炎、涙囊炎、麦粒腫などの眼科領域感染症お  
よび外耳炎、中耳炎、副鼻腔炎などの耳鼻科領域感染症への適用が提案されてい  
る（特公平８－９５９７号参照）。

抗菌剤含有点眼剤の場合、薬物の角膜透過性を亢進し、房水移行量を増大させ  
20 ることが製剤設計の指標となる。しかし、点眼された薬物は、一般に、涙液によ  
る希釈や角膜のバリアー機能のため、眼内へはほとんど移行しない。このため、  
薬物の角膜透過性を改善する方法として、吸収促進剤を用いる方法や粘性基剤を  
配合し前眼部滞留性を向上する方法が提案されている。

## 25 発明の目的

ガチフロキサシンについては、眼科領域感染症あるいは耳鼻科領域感染症への  
適用が提案されてはいるものの、例えば、その眼内への移行、安定性等、実際に  
適用する局所投与用水性液剤についての検討は全く報告されていない。

かかる事情にかんがみ、本発明はガチフロキサシンの眼科あるいは耳鼻科領域

への実際の適用を可能にすること、特に、ガチフロキサシンを有効成分とする水性製剤を提供することを目的とする。

#### 発明の概要

5 本発明者らは、ガチフロキサシンの眼科領域への適用について鋭意検討した結果、エデト酸ナトリウムと共存させることによりその目的が達成できることを見出した。

10 エデト酸ナトリウムは、角膜上皮細胞のカルシウム濃度を低下させ、細胞間隙を広げることにより水溶性薬物の眼内移行性を促進すると考えられている。しかし、薬物の角膜透過性の亢進は、エデト酸ナトリウム濃度に依存し (Journal of  
Pharmaceutical Science, 77: 3-14, 1988)、通常、0.5%もの高濃度のエデ  
ト酸ナトリウムを用いなければならないのが現状である (Investigative  
Ophthalmology & Visual Science, 26: 110-113, 1985, Experimental Eye  
Research, 54: 747-757, 1992, Pharmaceutical Research, 12: 1146-1150)。  
15 しかし、本発明によれば、より低濃度でガチフロキサシンの角膜透過性を改善  
できることが判明した。

また、ガチフロキサシンの溶解度はpHに依存し、生理的pH付近での溶解度  
は非常に低いことが知られている。このため、十分量の該薬物を溶解するため  
には、水性液剤のpHを酸性側あるいはアルカリ側に調整しなければならず、これ  
20 らのpH領域では、局所投与時の刺激性が問題となる。しかし、エデト酸ナトリ  
ウムと共存させると、生理的pH付近でのガチフロキサシンの溶解度が改善され  
ることが判明した。

本発明は、これら本発明者等の新たな知見に基づいて完成されたものであって、  
ガチフロキサシンまたはその塩とエデト酸ナトリウムを含有してなる水性液剤を  
25 提供するものである。特に、本発明の水性液剤は、ガチフロキサシンまたはその  
塩とエデト酸ナトリウムとを含む水溶液である。

また、本発明は、ガチフロキサシンまたはその塩を含有する点眼剤にエデト酸  
ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンの角膜透過性を亢進させる  
方法、ガチフロキサシンまたはその塩を含有する水性液剤にエデト酸ナトリウム

を配合することにより、ガチフロキサシンの結晶析出を防止する方法、およびガチフロキサシンまたはその塩を含有する水性液剤にエデト酸ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンの着色を防止する方法も提供する。

本発明の目的および効果を、以下、詳細に説明する。

5

#### 発明の詳細な説明

本発明は、ガチフロキサシンまたはその塩を有効成分として用いる。ガチフロキサシンの塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、メタンスルホン酸、乳酸、蔞酸、酢酸等の有機酸との塩、あるいはナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、セリウム、クロム、コバルト、銅、鉄、亜鉛、白金、銀等の塩が使用できる。

10

本発明の水性液剤に使用されるガチフロキサシンまたはその塩（以下、単に「ガチフロキサシン」ということもある）の配合量は、対象となる感染の程度により異なるが、通常、0.1～1.0 w/v %、好ましくは0.1～0.8 w/v %、さらに好ましくは0.3～0.5 w/v %の割合で配合される。

15

本発明に使用されるエデト酸ナトリウムの配合量は、通常、0.001～0.2 w/v %、好ましくは0.005～0.1 w/v %、さらに好ましくは0.01～0.1 w/v %である。

本発明の水性液剤のpHは、通常、5～8、好ましくは5.5～7.5、さらに好ましくは6～7に調整する。

20

本発明の水性液剤には、必要に応じて、さらに、等張化剤（例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、ホウ酸、グリセリン、プロピレングリコール、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、クエン酸緩衝液、グルタミン酸、ε-アミノカプロン酸等）、保存剤（塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、クロロブタノール、ベンジルアルコール、デヒドロ酢酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エステル類等）、粘性剤（メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒアルロン酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコー

25

ル、ポリビニルピロリドン、マクロゴール等)、pH調整剤(塩酸、水酸化ナトリウム、酢酸、リン酸等)等を適宜添加してもよい。

本発明の水性液剤は、自体公知の方法によって製造すればよく、例えば、第13改正日本薬局方、製剤総則の点眼剤あるいは液剤に記載された方法で製造することができる。

本発明の点眼剤は、抗菌作用を有し、眼瞼炎、麦粒腫、涙囊炎、結膜炎、瞼板腺炎、角膜炎、角膜潰瘍、術後感染症などの予防、治療に、1回1滴、1日3回程度点眼すればよい。外耳炎、中耳炎に対しては、通常、1回6～10滴、1日2回点眼すればよい。また、副鼻腔炎に対しては、通常、1回2～4mlを隔日に1週間に3回噴霧吸入するか、又は、1回1mlを1週間に1回上顎洞内に注入すればよい。なお、症状の程度により、適宜回数を増減できる。

以下に実験例および実施例を挙げ、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 実験例1

ガチフロキサシンの房水移行性におよぼすエデト酸ナトリウムの効果

#### 実験方法

表1の処方に従い、ガチフロキサシン点眼剤(処方A～C)を調製した。体重約2kgの日本白色雄性家兎に50μlずつ1回点眼した。点眼1時間後に房水を採取し、房水中ガチフロキサシン濃度をHPLCで測定した。

表1

処 方	A	B	C
ガチフロキサシン	0.5 g	0.5 g	0.5 g
エデト酸ナトリウム	-	-	0.05 g
塩化ナトリウム	0.9 g	0.9 g	0.9 g
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
滅菌精製水	全100ml	全100ml	全100ml
pH	7.0	6.0	6.0

#### 実験結果

点眼1時間後の房水中ガチフロキサシン濃度を表2に示す。pHが低下すると

ガチフロキサシン房水移行量は低下した。エデト酸ナトリウムを配合し、pH 6.0に調整した処方（処方C）の房水移行量は、対照とした処方A（pH 7.0）および処方B（pH 6.0）のそれぞれ約1.2倍、1.5倍増大した。通常、角膜透過性を亢進するために使用されているエデト酸ナトリウム濃度は0.5 w/v %であることから、この結果は、その濃度の1/10量でもガチフロキサシンの角膜透過性が亢進されたことを示す。

表 2

処 方	房水中ガチフロキサシン濃度 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
A	1.61 $\pm$ 0.43
B	1.30 $\pm$ 0.42
C	1.93 $\pm$ 0.95

## 実験例 2

ガチフロキサシン析出防止におよぼすエデト酸ナトリウムの効果

## 実験方法

表 3 の処方に従い、ガチフロキサシン水性液剤（処方B～D）を調製した。各処方溶液を 5 ml ガラスアンプルに充填し、 $-30^{\circ}\text{C}$ で凍結（一晚）、室温で融解させるという操作を繰り返し、ガチフロキサシンの結晶析出を観察した。

表 3

処 方	B	C	D
ガチフロキサシン	0.5 g	0.5 g	0.5 g
エデト酸ナトリウム	-	0.05g	0.1 g
塩化ナトリウム	0.9 g	0.9 g	0.9 g
塩酸	適量	適量	適量
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
滅菌精製水	全100ml	全100ml	全100ml
pH	6.0	6.0	6.0

## 実験結果

エデト酸ナトリウムを配合していない処方（処方B）では、凍結融解2～3回で結晶が析出したが、エデト酸ナトリウムを配合すると（処方CおよびD）、凍結融解10回でも結晶析出は認められなかった。この結果は、ガチフロキサシン

水性液剤にエデト酸ナトリウムを配合することにより、低温保存条件での該薬物の析出が防止されることを示す。

### 実験例 3

ガチフロキサシン着色防止に及ぼすエデト酸ナトリウムの効果

#### 実験方法

直径 8 cm のステンレス (SUS 316) 製ビーカーを用い、滅菌精製水 80 ml に塩化ナトリウム (0.86 g) および 0.1 モル/リットル塩酸 (5.2 ml) を加え、攪拌した。ついで、ガチフロキサシン (0.32 g)、エデト酸ナトリウム (0%、0.001%、0.005%、0.01% または 0.05% となる濃度) を加えて溶解後、0.1 モル/リットル水酸化ナトリウムで pH 6.5 に調整し、全量を 100 ml とした。カチフロキサシン水性液剤と滅菌精製水との色差を色彩色差計 (ミノルタ製 CT-210C、光源 Lab 表系) で測定した。対照として、ガラスビーカーで調製したカチフロキサシン水性液剤を用いた。

#### 実験結果

測定した色差の結果を表 4 に示す。対照としたガラスビーカーで調製したガチフロキサシン水性液剤の色差は、1.9~2.0、色調は微黄色であった。一方、ステンレス製ビーカーを用いて調製した水性液剤の色差は、エデト酸ナトリウム未添加水性液剤で 3.17、エデト酸ナトリウム 0.01% 添加水性液剤で 2.42、また、その色調は、それぞれ淡黄色、微黄色となり、エデト酸ナトリウムを配合することにより退色した。これらの結果から、カチフロキサシンはステンレス製ビーカーから溶出した金属イオンにより着色すると考えられる。また、エデト酸ナトリウムを添加することによりカチフロキサシンの着色を防止できることが示される。

表 4

エデト酸ナトリウム濃度 (%)	色 差	
	ステンレス製ビーカー	ガラスビーカー
0	3.17	1.90
0.001	3.08	1.93
0.005	3.05	2.02
0.01	2.42	1.94
0.05	2.19	1.93



## 実施例 1

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

	ガチフロキサシン	0.5 g
	エデト酸ナトリウム	0.1 g
5	塩化ナトリウム	0.9 g
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 ml
	pH	7.0

## 10 実施例 2

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

	ガチフロキサシン	0.5 g
	エデト酸ナトリウム	0.05 g
	塩化ナトリウム	0.9 g
15	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 ml
	pH	7.0

## 実施例 3

20 常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

	ガチフロキサシン	0.5 g
	エデト酸ナトリウム	0.1 g
	リン酸二水素ナトリウム	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.9 g
25	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 ml
	pH	7.0

## 実施例 4

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

	ガチフロキサシン	0.3 g
	エデト酸ナトリウム	0.05 g
	塩化ナトリウム	0.9 g
5	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 ml
	pH	6.0

実施例 5

10 常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

	ガチフロキサシン	0.5 g
	エデト酸ナトリウム	0.01 g
	グリセリン	2.6 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
15	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 ml
	pH	7.5

実施例 6

20 常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

	ガチフロキサシン	0.5 g
	エデト酸ナトリウム	0.05 g
	塩化ナトリウム	0.9 g
	塩酸	適量
25	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 ml
	pH	5.5

実施例 7

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

9

	ガチフロキサシン	0. 3 g
	エデト酸ナトリウム	0. 0 5 g
	塩化ナトリウム	0. 9 g
	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0. 1 g
5	パラオキシ安息香酸メチル	0. 0 2 6 g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0. 0 1 4 g
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 1 0 0 m l
10	p H	6. 0

## 実施例 8

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

	ガチフロキサシン	0. 5 g
	エデト酸ナトリウム	0. 0 1 g
15	塩化ナトリウム	0. 8 3 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 1 0 0 m l
20	p H	5. 5

## 実施例 9

常法に従い、以下の処方により、点眼、点耳および点鼻用の水溶液を調製した。

	ガチフロキサシン	0. 3 g
	エデト酸ナトリウム	0. 0 1 g
25	塩化ナトリウム	0. 8 6 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 5 g
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 1 0 0 m l

10

p H

6. 0

5

実験例 1 において示されるように、本発明の点眼剤は、通常用いられるエデト酸ナトリウム濃度の 1 / 10 量でも有効成分であるガチフロキサシンの角膜透過性を亢進させることができる。また、実験例 2 において示されるように、本発明の水性液剤は、ガチフロキサシンの低温保存条件での析出を防止することもでき、実験例 3 において示されるように、ガチフロキサシンの金属イオンによる着色も防止でき、極めて有用な水性液剤である。

## 請求の範囲

1. ガチフロキサシンまたはその塩とエデト酸ナトリウムを含有してなる水性液剤。

5 2. pHが5～8の範囲である請求項1記載の水性液剤。

3. 点眼剤である請求項1または2記載の水性液剤。

4. 点耳剤である請求項1または2記載の水性液剤。

• 5. 点鼻剤である請求項1または2記載の水性液剤。

10 6. ガチフロキサシンまたはその塩を含有する点眼剤にエデト酸ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンの角膜透過性を亢進させる方法。

7. ガチフロキサシンまたはその塩を含有する水性液剤にエデト酸ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンの結晶析出を防止する方法。

8. ガチフロキサシンまたはその塩を含有する水性液剤にエデト酸ナトリウムを配合することにより、ガチフロキサシンの着色を防止する方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04483

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/495, 9/08, 47/18//C07D401/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/495, 9/08, 47/18//C07D401/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 62-252772, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 4 November, 1987 (04. 11. 87), Claims ; page 9, lower left column, lines 8 to 13 & EP, 230295, A2 & US, 4980470, A & US, 5043450, A	1-8
Y	JP, 63-174930, A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 19 July, 1988 (19. 07. 88), Claims ; page 2, upper left column, lines 19 to 22, upper right column, line 14 to lower left column, line 1 ; page 2, lower right column, 4th line from the bottom to page 3, lower left column & GB, 2199745, A & DE, 3715818, A & FR, 2609394, A & US, 4780465, A	1-8
Y	TANAKA, Masatoshi et al., Emergence of In Vitro Resistance to Fluoroquinolones in <i>Neisseria</i> <i>gonorrhoeae</i> Isolated in Japan, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 1995, Vol. 39, No. 10, pp.2367-2370, Reference as a whole	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
19 October, 1999 (19. 10. 99)

Date of mailing of the international search report  
26 October, 1999 (26. 10. 99)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04483

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KUBO Shuta et al., Enhanced Chemiluminescence Response of Polymorphonuclear Leukocytes by New Quinolone Antimicrobials, Chemotherapy, 1994, Vol. 40, No. 5, pp.333-336 Reference as a whole	1-8
Y	SASAKI, Hitoshi et al., Different Effects of Absorption Promoters on Corneal and Conjunctival Penetration of Ophthalmic Beta-Blockers, Pharmaceutical Research, 1995, Vol. 12, No. 8, pp.1146-1150, Reference as a whole	6

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	TANAKA, Masatoshi et al, Emergence of In Vitro Resistance to Fluoroquinolones in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Isolated in Japan, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 1995, Vol. 39, No. 10, pp. 2367-2370、文献全体	1 - 8
Y	KUBO Shuta et al, Enhanced Chemiluminescence Response of Polymorphonuclear Leukocytes by New Quinolone Antimicrobials, Chemotherapy, 1994, Vol. 40, No. 5, pp. 333-336 文献全体	1 - 8
Y	SASAKI, Hitoshi et al, Different Effects of Absorption Promoters on Corneal and Conjunctival Penetration of Ophthalmic Beta-Blockers, Pharmaceutical Research, 1995, Vol. 12, No. 8, pp. 1146-1150, 文献全体	6



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/495, 9/08, 47/18//C07D401/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/495, 9/08, 47/18//C07D401/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 62-252772, A (杏林製薬株式会社) 04. 11月. 1987 (04. 11. 87) 特許請求の範囲、第9ページ左下欄第8-13行 &EP, 230295, A2&US, 4980470, A &US, 5043450, A	1-8
Y	JP, 63-174930, A (北陸製薬株式会社) 19. 7月. 1988 (19. 07. 88) 特許請求の範囲、第2ページ左上欄第19-22行、第2ページ右上欄第14行-左下欄第1行、第2ページ右下欄下から4行-第3ページ左下欄 &GB, 2199745, A&DE, 3715818, A &FR, 2609394, A&US, 4780465, A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 10. 99

国際調査報告の発送日

26.10.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

瀬下 浩一

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04483

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/495, 9/08, 47/18//C07D401/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>6</sup> A61K31/495, 9/08, 47/18//C07D401/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 62-252772, A (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), 4 November, 1987 (04. 11. 87), Claims ; page 9, lower left column, lines 8 to 13 & EP, 230295, A2 & US, 4980470, A & US, 5043450, A	1-8
Y	JP, 63-174930, A (Hokuriku Seiyaku Co., Ltd.), 19 July, 1988 (19. 07. 88), Claims ; page 2, upper left column, lines 19 to 22, upper right column, line 14 to lower left column, line 1 ; page 2, lower right column, 4th line from the bottom to page 3, lower left column & GB, 2199745, A & DE, 3715818, A & FR, 2609394, A & US, 4780465, A	1-8
Y	TANAKA, Masatoshi et al., Emergence of In Vitro Resistance to Fluoroquinolones in <i>Neisseria</i> <i>gonorrhoeae</i> Isolated in Japan, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 1995, Vol. 39, No. 10, pp.2367-2370, Reference as a whole	1-8

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search  
19 October, 1999 (19. 10. 99)Date of mailing of the international search report  
26 October, 1999 (26. 10. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/04483

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KUBO Shuta et al., Enhanced Chemiluminescence Response of Polymorphonuclear Leukocytes by New Quinolone Antimicrobials, Chemotherapy, 1994, Vol. 40, No. 5, pp.333-336 Reference as a whole	1-8
Y	SASAKI, Hitoshi et al., Different Effects of Absorption Promoters on Corneal and Conjunctival Penetration of Ophthalmic Beta-Blockers, Pharmaceutical Research, 1995, Vol. 12, No. 8, pp.1146-1150, Reference as a whole	6

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT/JP99/04483  
09/529882

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT  
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AOYAMA, Tamotsu  
AOYAMA & PARTNERS  
IMP Building 3-7, Shiromi 1-chome  
Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 540-0001  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 13 September 1999 (13.09.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 661481	International application No. PCT/JP99/04483

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

Senju Pharmaceutical Co., Ltd. et al (for all designated States except US)  
YASUEDA, Shinichi et al (for US)

International filing date : 20 August 1999 (20.08.99)  
Priority date(s) claimed : 21 August 1998 (21.08.98)  
Date of receipt of the record copy  
by the International Bureau : 03 September 1999 (03.09.99)  
List of designated Offices :

AP : GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

## ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase  
☒ confirmation of precautionary designations  
☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: Y. KUWAHARA Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

**INFORMATION ON TIME LIMITS FOR ENTERING THE NATIONAL PHASE**

The applicant is reminded that the "national phase" must be entered before each of the designated Offices indicated in the Notification of Receipt of Record Copy (Form PCT/IB/301) by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by the applicable national laws.

The time limit for performing these procedural acts is **20 MONTHS** from the priority date or, for those designated States which the applicant elects in a demand for international preliminary examination or in a later election, **30 MONTHS** from the priority date, provided that the election is made before the expiration of 19 months from the priority date. Some designated (or elected) Offices have fixed time limits which expire even later than 20 or 30 months from the priority date. In other Offices an extension of time or grace period, in some cases upon payment of an additional fee, is available.

In addition to these procedural acts, the applicant may also have to comply with other special requirements applicable in certain Offices. **It is the applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most designated Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

For detailed information about the procedural acts to be performed to enter the national phase before each designated Office, the applicable time limits and possible extensions of time or grace periods, and any other requirements, see the relevant Chapters of Volume II of the PCT Applicant's Guide. Information about the requirements for filing a demand for international preliminary examination is set out in Chapter IX of Volume I of the PCT Applicant's Guide.

GR and ES became bound by PCT Chapter II on 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, and may, therefore, be elected in a demand or a later election filed on or after 7 September 1996 and 6 September 1997, respectively, regardless of the filing date of the international application. (See second paragraph above.)

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**CONFIRMATION OF PRECAUTIONARY DESIGNATIONS**

This notification lists only specific designations made under Rule 4.9(a) in the request. It is important to check that these designations are correct. Errors in designations can be corrected where precautionary designations have been made under Rule 4.9(b). The applicant is hereby reminded that any precautionary designations may be confirmed according to Rule 4.9(c) before the expiration of 15 months from the priority date. If it is not confirmed, it will automatically be regarded as withdrawn by the applicant. There will be no reminder and no invitation. Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying the designated State concerned (with an indication of the kind of protection or treatment desired) and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.

**REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS**

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before that date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau or if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit is the filing date of the earliest application whose priority is claimed.

## PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU



AOYAMA, Tamotsu  
AOYAMA & PARTNERS  
IMP Building 3-7, Shiromi 1-chome  
Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 540-0001  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 11 October 1999 (11.10.99)	
Applicant's or agent's file reference 661481	<b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>
International application No. PCT/JP99/04483	International filing date (day/month/year) 20 August 1999 (20.08.99)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 21 August 1998 (21.08.98)
Applicant Senju Pharmaceutical Co., Ltd. et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.**
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.**

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
21 Augu 1998 (21.08.98)	10/235432	JP	08 Octo 1999 (08.10.99)

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Marc Salzman

Telephone No. (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT



From the INTERNATIONAL BUREAU

**NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE  
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL  
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES**

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

AOYAMA, Tamotsu  
Aoyama & Partners  
IMP Building 3-7, Shiromi 1-chome  
Chuo-ku  
Osaka-shi, Osaka 540-0001  
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 02 March 2000 (02.03.00)		<b>IMPORTANT NOTICE</b>	
Applicant's or agent's file reference 661481			
International application No. PCT/JP99/04483	International filing date (day/month/year) 20 August 1999 (20.08.99)	Priority date (day/month/year) 21 August 1998 (21.08.98)	
Applicant SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:  
AU,CN,EP,IL,JP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:  
AE,AL,AM,AP,AT,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,CA,CH,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,EA,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MD,MG,MK,MN,MW,MX,NO,NZ,OA,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZW  
The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 02 March 2000 (02.03.00) under No. WO 00/10570

**REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)**

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

**REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))**

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.


For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

661481

原本 (出願用) - 印刷日時 1999年08月18日 (18.08.1999) 水曜日 13時08分56秒

0	受理官庁記入欄	
0-1	国際出願番号	
0-2	国際出願日	
0-3	(受付印)	
0-4	この特許協力条約に基づく国際出願願書(様式 - PCT/R0/101)は、右記によって作成された。	PCT-EASY Version 2.84 (updated 01.07.1999)
0-5	申立て 出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。	
0-6	出願人によって指定された受理官庁	日本国特許庁 (R0/JP)
0-7	出願人又は代理人の書類記号	661481
I	発明の名称	水性液剤
II	出願人	
II-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
II-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
II-4Ja	名称	千寿製薬株式会社
II-4en	Name	Senju Pharmaceutical Co., Ltd.
II-5Ja	あて名:	541-0046 日本国 大阪府 大阪市 中央区平野町二丁目5番8号
II-5en	Address:	5-8, Hiranomachi 2-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 541-0046 Japan
II-6	国籍 (国名)	日本国 JP
II-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-1	その他の出願人又は発明者	
III-1-1	この欄に記載した者は	出願人である (applicant only)
III-1-2	右の指定国についての出願人である。	米国を除くすべての指定国 (all designated States except US)
III-1-4Ja	名称	杏林製薬株式会社
III-1-4en	Name	Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.
III-1-5Ja	あて名:	101-8311 日本国 東京都 千代田区 神田駿河台2丁目5番地
III-1-5en	Address:	5, Kandasurugadai 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8311 Japan
III-1-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-1-7	住所 (国名)	日本国 JP



## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 1999年08月18日（18.08.1999）水曜日 13時08分56秒

661481

III-2 III-2-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-2-2	右の指定国についての出願人である。	
III-2-4ja III-2-4en III-2-5ja	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	安枝 真一 YASUEDA, Shinichi 655-0021 日本国 兵庫県 神戸市 垂水区馬場通1-5-502 1-5-502, Babadori, Tarumi-ku, Kobe-shi, Hyogo 655-0021
III-2-5en	Address:	Japan 日本国 JP
III-2-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-2-7	住所 (国名)	日本国 JP
III-3 III-3-1	その他の出願人又は発明者 この欄に記載した者は	出願人及び発明者である (applicant and inventor) 米国のみ (US only)
III-3-2	右の指定国についての出願人である。	
III-3-4ja III-3-4en III-3-5ja	氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	稲田 勝弘 INADA, Katsuhiko 651-2242 日本国 兵庫県 神戸市 西区井吹台東町1丁目2番地の1 3-401号 2-1-3-401, Ibukidaihigashimachi 1-chome, Nishi-ku, Kobe-shi, Hyogo 651-2242
III-3-5en	Address:	Japan 日本国 JP
III-3-6	国籍 (国名)	日本国 JP
III-3-7	住所 (国名)	日本国 JP
IV-1 IV-1-1ja IV-1-1en IV-1-2ja	代理人又は共通の代表者、 通知のあて名 下記の者は国際機関において右 記のごとく出願人のために行動 する。 氏名(姓名) Name (LAST, First) あて名:	代理人 (agent)  青山 稔 AOYAMA, Tamotsu 540-0001 日本国 大阪府 大阪市 中央区城見1丁目3番7号IMPビル 青山特許事務所 AOYAMA & PARTNERS IMP Building, 3-7, Shiromi 1-chome, Chuo-ku Osaka-shi, Osaka 540-0001
IV-1-2en	Address:	Japan 06-6949-1261
IV-1-3	電話番号	06-6949-0361
IV-1-4	ファクシミリ番号	

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本(出願用) - 印刷日時 1999年08月18日 (18. 08. 1999) 水曜日 13時08分56秒


661481

IV-2	その他の代理人	筆頭代理人と同じあて名を有する代理人 (additional agent(s) with same address as first named agent)
IV-2-1ja IV-2-1en	氏名 Name(s)	田中 光雄 TANAKA, Mitsuo
V	国の指定	
V-1	広域特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	AP: GH GM KE LS MW SD SL SZ UG ZW 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国で ある他の国 EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国 である他の国 EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国 である他の国 OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GW ML MR NE SN TD TG 及びアフリカ知的所有権機構と特許協力条約の締 約国である他の国
V-2	国内特許 (他の種類の保護又は取扱いを 求める場合には括弧内に記載す る。)	AE AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY CA CH&LI CN CR CU CZ DE DK DM EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MD MG MK MN MW MX NO NZ PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TR TT UA UG US UZ VN YU ZA ZW
V-5	指定の確認の宣言 出願人は、上記の指定に加えて 、規則4.9(b)の規定に基づき、 特許協力条約のもとで認められ る他の全ての国の指定を行う。 ただし、V-6欄に示した国の指 定を除く。出願人は、これらの 追加される指定が確認を条件と していること、並びに優先日か ら15月が経過する前にその確認 がなされない指定は、この期間 の経過時に、出願人によって取 り下げられたものとみなされる ことを宣言する。	
V-6	指定の確認から除かれる国	なし (NONE)
VI-1	先の国内出願に基づく優先 権主張	
VI-1-1	先の出願日	1998年08月21日 (21. 08. 1998)
VI-1-2	先の出願番号	平成10年特許願第235432号
VI-1-3	国名	日本国 JP
VI-2	優先権証明書送付の請求 上記の先の出願のうち、右記の 番号のものについては、出願書 類の認証謄本を作成し国際事務 局へ送付することを、受理官庁 に対して請求している。	VI-1
VII-1	特定された国際調査機関 (ISA)	日本国特許庁 (ISA/JP)

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

661481

原本(出願用) - 印刷日時 1999年08月18日 (18.08.1999) 水曜日 13時08分56秒

VIII	照合欄	用紙の枚数	添付された電子データ
VIII-1	願書	5	-
VIII-2	明細書	10	-
VIII-3	請求の範囲	1	-
VIII-4	要約	1	661481.txt
VIII-5	図面	0	-
VIII-7	合計	17	
	添付書類	添付	添付された電子データ
VIII-8	手数料計算用紙	✓	-
VIII-9	別個の記名押印された委任状	✓	-
VIII-16	PCT-EASYディスク	-	フレキシブルディスク
VIII-17	その他	納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面	-
VIII-17	その他	国際事務局の口座への振込みを証明する書面	-
VIII-17	その他	優先権書類送付請求書	-
VIII-18	要約書とともに提示する図の番号		
VIII-19	国際出願の使用言語名:	日本語 (Japanese)	
IX-1	提出者の記名押印		
IX-1-1	氏名(姓名)	青山 葆	

## 受理官庁記入欄

10-1	国際出願として提出された書類の実際の受理の日	
10-2	図面:	
10-2-1	受理された	
10-2-2	不足図面がある	
10-3	国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であってその後期間内に提出されたものの実際の受理の日(訂正日)	
10-4	特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日	
10-5	出願人により特定された国際調査機関	ISA/JP
10-6	調査手数料未払いにつき、国際調査機関に調査用写しを送付していない	

## 特許協力条約に基づく国際出願願書

原本（出願用） - 印刷日時 1999年08月18日（18.08.1999）水曜日 13時08分56秒

661481

## 国際事務局記入欄

11-1	記録原本の受理の日	
------	-----------	--

PCT

09/529882

## 国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)  
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 661481	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP99/04483	国際出願日 (日.月.年) 20.08.99	優先日 (日.月.年) 21.08.98
出願人(氏名又は名称) 千寿製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。  
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

## 1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 \_\_\_\_\_ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/495, 9/08, 47/18//C07D401/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>6</sup> A61K31/495, 9/08, 47/18//C07D401/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 62-252772, A (杏林製薬株式会社) 04. 11月. 1987 (04. 11. 87) 特許請求の範囲、第9ページ 左下欄第8-13行 &EP, 230295, A2 &US, 4980470, A &US, 5043450, A	1-8
Y	JP, 63-174930, A (北陸製薬株式会社) 19. 7月. 1988 (19. 07. 88) 特許請求の範囲、第2ページ左上欄 第19-22行、第2ページ右上欄第14行-左下欄第1行、第2 ページ右下欄下から4行-第3ページ左下欄 &GB, 2199745, A &DE, 3715818, A &FR, 2609394, A &US, 4780465, A	1-8

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

19. 10. 99

国際調査報告の発送日

26.10.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

浅田下 浩吉

4C 9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	TANAKA, Masatoshi et al, Emergence of In Vitro Resistance to Fluoroquinolones in <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Isolated in Japan, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 1995, Vol. 39, No. 10, pp. 2367-2370、文献全体	1 - 8
Y	KUBO Shuta et al, Enhanced Chemiluminescence Response of Polymorphonuclear Leukocytes by New Quinolone Antimicrobials, Chemotherapy, 1994, Vol. 40, No. 5, pp. 333-336 文献全体	1 - 8
Y	SASAKI, Hitoshi et al, Different Effects of Absorption Promoters on Corneal and Conjunctival Penetration of Ophthalmic Beta-Blockers, Pharmaceutical Research, 1995, Vol. 12, No. 8, pp. 1146-1150, 文献全体	6



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 A61K 31/495, 9/08, 47/18 // C07D 401/04</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/10570</p> <p>(43) 国際公開日 2000年3月2日(02.03.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/04483</p> <p>(22) 国際出願日 1999年8月20日(20.08.99)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平10/235432 1998年8月21日(21.08.98) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目5番8号 Osaka, (JP) 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 安枝真一(YASUEDA, Shinichi)[JP/JP] 〒655-0021 兵庫県神戸市垂水区馬場通1-5-502 Hyogo, (JP) 稲田勝弘(INADA, Katsuhiko)[JP/JP] 〒651-2242 兵庫県神戸市西区井吹台東町1丁目2番地の1 3-401号 Hyogo, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 青山 葆, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: <u>AQUEOUS LIQUID PREPARATIONS</u></p> <p>(54)発明の名称 水性液剤</p> <p>(57) Abstract Aqueous liquid preparations containing gatifloxacin (chemical name: (±)-1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-8-methoxy-7-(3-methyl-1-piperazinyl)-4-oxo-quinolinecarboxylic acid) or its salt and sodium edetate; and a method for enhancing the corneal permeability of gatifloxacin, a method for preventing crystallization of gatifloxacin and a method for preventing coloration of gatifloxacin each by blending gatifloxacin or its salt with sodium edetate.</p>		